ÜBER EINEN FALL VON CHRONISCHER CHOLECYSTITIS MIT AUSFÄLLUNG EINES REINEN CHOLESTERINBREIES OHNE KONKREMENTBILDUNG.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT

BASEL

VORGELEGT VON

ERNESTO HAFERS DE MAGALHÂES

SANTOS, BRASILIEN.

ZÜRICH.

DRUCK VON FRITZ AMBERGER VORM. DAVID BÜRKLI

1919.

ÜBER EINEN FALL VON CHRONISCHER CHOLECYSTITIS MIT AUSFÄLLUNG EINES REINEN CHOLESTERINBREIES OHNE KONKREMENTBILDUNG.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT

BASEL

VORGELEGT VON

ERNESTO HAFERS DE MAGALHÂES

SANTOS, BRASILIEN.

ZÜRICH.
DRUCK VON FRITZ AMBERGER VORM. DAVID BÜRKLI
1919.

VON DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT BASEL

GENEHMIGT AUF ANTRAG VON PROFESSOR Dr MED. HOTZ.

MEINEN LIEBEN ELTERN GEWIDMET.

ALLGEMEINER TEIL.

EINLEITUNG.

Die Erkrankungen der Gallenblase mit allen ihren Folgeerscheinungen, insbesondere der Bildung von Gallensteinen, hat schon von jeher das Interesse einer grossen Zahl von Forschern in hohem Masse beansprucht. Die Literatur ist infolgedessen gerade über dieses Gebiet eine überaus reichhaltige. So verdanken wir eine Reihe von ausgezeichneten Arbeiten, welche sich ausschliesslich mit den Erkrankungen der Gallenblase befassen, *NAUNYN,* welcher neben *THUDICHUM* als einer der ersten Forscher sich mit der Ergründung derselben beschäftigte und auf Grund der Ergebnisse seiner Untersuchungen ein grösseres Werk über die Cholelithiasis herausgab. Dieses Werk war von, man kann mit Recht sagen, grundlegender Bedeutung für die Lösung aller später noch aufgestellter Fragen nach der Genese der Gallenblasenerkrankungen. So erschienen (ich will hier nur die wichtigsten nennen) nachträglich bedeutende Arbeiten von *KEHR,* dem Meister in der Chirurgie der Gallenwege. Er sammelte das gesamte seinerzeit vorliegende Material und brachte an Hand eigener, weitgehender Erfahrung mit seiner Arbeit Licht in das Dunkel, welches bis anhin noch auf diesem Gebiete herrschte. Andere folgten ihm in der Erforschung desselben und es gelang in der letzten Zeit *KRAMER,* auf Grund wohl überlegter Unter-

suchungsmethoden sehr wichtige Resultate zu zeitigen speziell in der Lösung der Frage nach der Pathogenese der Gallensteine. Diese Untersuchungen wurden etwas später von *BACMEISTER* fortgeführt und abgeschlossen. Ich werde weiter unten ausführlich auf dieselben zu sprechen kommen. Alle diese Forschungen hatten vor allen Dingen den einen Zweck, zu ergründen, warum es zur Bildung von Konkrementen in der Gallenblase kommt, unter welchen Voraussetzungen und Bedingungen eine solche Krankheitsform entstehen kann. Es ist auch gelungen, mehr oder weniger einwandsfrei durch zahlreiche Experimente Beweise zu finden, an welchen nicht oder doch kaum gezweifelt werden kann. Dennoch sind noch viele Fragen unaufgeklärt geblieben.

Vor eingehender und ausführlicher Besprechung des in dieser Arbeit zu beschreibenden, selbst beobachteten Falles, welcher infolge seiner ausserordentlichen Seltenheit viel Interessantes bietet, erscheint es mir zweckmässig, einige Bemerkungen vorauszuschicken. Es sei mir gestattet, einen möglichst kurz gefassten Überblick zu geben, welcher für die Erklärung und Deutung meines Falles meines Erachtens nicht zu umgehen ist. Ich werde mich darauf beschränken, das Wesentlichste zu sagen, und in möglichst übersichtlicher Zusammenfassung diejenigen Punkte hervorzuheben, welche für die Pathogenese der Cholelithiasis im allgemeinen als für charakteristisch gelten. An dieser Stelle sei vor allem erwähnt, dass, soweit ich aus der mir zur Verfügung stehenden Literatur ersehen konnte, ein solcher oder auch nur ähnlicher Fall von chronischer Cholecystitis mit Ausfällung eines reinen, schleimfreien und sterilen Cholesterinbreies ohne ersichtliche Bildung von Konkrementen bis jetzt weder beobachtet, noch veröffentlicht worden ist. Ich kann deshalb wohl mit einiger Berechtigung annehmen, dass der vorliegende Fall zu den allergrössten Seltenheiten zu zählen ist.

ÜBER DIE PATHOGENESE DER CHOLELITHIASIS.

NAUNYN stellte den allgemein auch heute noch geltenden Satz auf: „Die einzige, sichergestellte, allgemeine Ursache für die Entstehung der Gallensteine bleibt die Stauung der Galle.“ Diese Stauung nun kann nach den zahlreichen Beobachtungen, welche bei Operationen an der Gallenblase gemacht worden sind, durch viele Momente bedingt sein, von welchen ich die wichtigsten kurz anführen möchte:

1. Die Stauung infolge Verlegung des Gallenblasenausganges oder Verschluss der Gallengänge, besonders des Ductus cysticus durch einen in demselben eingeklemmten Stein oder durch eine Geschwulstverstopfung.
2. Stauung infolge hartnäckiger Zuschwellungen, Vernarbungen und dadurch hervorgerufener Strikturen und Obliterationen des Ductus cysticus nach vorausgegangener Passage, bezw. längerem Verweilen eines Konkrementes in demselben.
3. Stauung infolge Abknickung des Ductus cysticus bei stark ausgesprochener Lebersenkung und nach Schwangerschaft.
4. Stauung infolge Abknickung des Ductus cysticus durch Adhäsionsstränge nach vorausgegangenen Entzündungsprozessen in der Umgebung desselben.

Durch die Stauung der Galle in der Gallenblase, bedingt durch eine der oben angeführten pathologischen Veränderungen, kommt es voraussichtlich zu Schwellungserscheinungen an derselben, später tritt unter ganz bestimmten Voraussetzungen Hydrops der Gallenblase auf. Nach *STEINER* muss in diesem Falle die Verlegung des Ductus cysticus durch das Konkrement oder die Geschwulst eine absolute und eine genügend

lange dauernde sein, der Druck im Gallensystem muss ein erhöhter sein. Ferner kann die Sekretion der Gallenblasenschleimhaut normal, vermehrt und bei länger dauerndem Verschluss vermindert sein. Die Gallenblase darf keine hochvirulenten Bakterien enthalten, andernfalls es zu einem Empyem derselben kommt.

Es ist also klar ersichtlich, dass wir vor allen Dingen mit zwei Möglichkeiten rechnen und diese streng voneinander trennen müssen. Diese Möglichkeiten sind:

Verschluss des Inhaltes der Gallenblase unter sterilen Verhältnissen und ein solcher mit septischen Begleiterscheinungen, bezw. einer virulenten Infektion.

Im ersteren Falle wird es zu dem oben kurz geschilderten Zustande eines abakteriellen Hydrops kommen, im letzteren zu einer Eiteransammlung in mehr oder weniger ausgesprochenem Grade und dann schliesslich unter gewissen Vorbedingungen auch zu der Bildung von Konkrementen. Dieser Zustand ist aber immer als ein chronisches Stadium der Erkrankung der Gallenblase anzusehen. So sagt *ASCHOFF* in einer seiner Arbeiten, welche sich besonders mit dieser Frage beschäftigt, dass die experimentelle Forschung ergeben habe, dass jede stärkere, d. h. hochakute Entzündung der Gallenblase auf die Entstehung der Gallensteine direkt hindernd wirkt. Man sei zu der Annahme gezwungen, dass sich die Steinbildung auf einen chronisch-infektiösen Katarrh der Gallenwege zurückführen lässt. Dieser Überzeugung war auch *NAUNYN,* welcher die Wichtigkeit des infektiösen Ursprungs der Gallensteine wohl einsah, aber auch eine andere Entstehungsart für möglich hielt. Aus allendem kann man also den Schluss ziehen, dass die Auffassung, dass nur unter diesen Umständen, d. h. nach Infektion der stagnierenden Galle sich Steine bilden könnten, früher allgemein anerkannt wurde. Neuerdings aber ist dieselbe dahin berichtigt worden, dass

auch bei absolut sterilen Verhältnissen in der Gallenblase die Entstehung von Konkrementen nicht nur möglich, sondern auch durch experimentelle Untersuchungen bewiesen worden ist. Nur ist hier zu bemerken, dass die Art und Zusammensetzung der Konkremente eine durchaus verschiedene ist von derjenigen, welche wir bei einer infektiösen Cholecystitis, bezw. Cholelithiasis vorzufinden gewöhnt sind.

Ich will nicht versäumen, im Anschluss an das soeben Gesagte die Namen zweier Autoren zu nennen, es sind dies *DELREZ* und *ROVSING,* welche überhaupt an der Theorie des infektiösen Ursprungs der Gallensteine zweifeln, ja, diese Theorie direkt ablehnen. Denn *DELREZ* kam auf Grund von Experimenten in vitro und auf Grund von Beobachtungen am Lebenden zu dem Resultat: „Dass in septischen Fällen sich keine Niederschläge von Kristallcholesterin bilden (ausgenommen in einem Fall von typhöser Infektion, wo der Eberthsche Bazillus Kristallbildung verursacht hatte) und ferner, dass bei steriler Beschaffenheit der Blase fast immer Steine gefunden werden.“ Immerhin gibt *DELREZ* die Möglichkeit zu, dass bei einmal gebildetem Konkrement (von Pigment) auch bei nachträglicher Infektion Kristallagen von Cholesterin vorkommen können. Auch *ROVSING* hat in 320 Fällen, in denen er Gallenstein-Operationen ausführte, den Inhalt der Gallenblase untersucht, ob er steril sei oder infiziert. Bei diesen Fällen handelte es sich um alle möglichen Arten von Steinen; multiple runde und facettierte Steine, solitäre Steine, solitäre Steine zusammen mit vielen facettierten Steinen, Pigmentkalksteine, Gallenbrei und Gallenbrei mit Steinen. In der Mehrzahl der Fälle soll der Gallenblaseninhalt steril gewesen sein, ohne dass er irgend einen Zusammenhang dieses Umstandes mit der Art der Steinbildung finden konnte. *ROVSING* führt daher, in dem er, wie schon oben erwähnt, die Theorie des infektiösen Ursprungs der Gallensteine ver-

wirft, die Bildung derselben auf die Ausfällung von Pigmentkalk bei zu starker Konzentration der Galle zurück, wie sie bei Schwangerschaft und Geburt und ferner nach lange andauernden Infektionskrankheiten mit hohem Fieber eintreten kann. Diese sterile Beschaffenheit des Gallenblaseninhaltes, wie sie auch von andern Forschern immer wieder betont wurde, ist auffallend. Immerhin ist daran zu denken, ob nicht bei der Gallenblasenentzündung noch unsichtbare Erreger mitspielen, wie solche bei der Grippe-Erkrankung vermutet werden. Es ist aber auf jeden Fall nicht anzuzweifeln, dass eine Infektion eine gewisse Rolle spielt, wenn wir auch immer mehr geneigt sind, anzunehmen, dass diese Rolle eine untergeordnete sein muss.

Wie kommt es nun zu einer Infektion des Gallenblaseninhaltes? Vor der Beantwortung dieser Frage möchte ich noch einige Worte vorausschicken über die Zusammensetzung der Galle. Es ist bekannt, dass die Galle in der Gallenblase ausser den Gallensäuren noch Schleim, Farbstoffe, die Kalksalze und das Cholesterin enthält. Letzteres ist aber erwiesenermassen nicht nur in der Galle der Gallenblase allein gelöst vorhanden, sondern es ist überhaupt in jeder normalen Galle, wie sie aus den Ausführungsgängen der Leber fliesst, vorhanden. Das Cholesterin ist, vom physiologischen Standpunkte aus betrachtet, ein einwertiger Alkohol von der empirischen Formel $C_{27}H_{45}OH$ und sonst unbekannter Konstitution. Es ist löslich in Alkohol und kristallisiert aus dieser Lösung in weissen, perlmutterglänzenden Blättchen. Cholesterin hat ferner die Eigenschaft, mit höheren Fettsäuren Ester zu bilden, welche gegen zersetzende Einflüsse sehr widerstandskräftig sind (Lanolin). Das Cholesterin kommt, ausser in den Gallenkonkrementen und Atheromcysten, im Gehirn und in den Nerven vor, ist überhaupt ein Bestandteil sämtlicher Zellen und Flüssigkeiten des menschlichen Organismus.

Für das in der Galle vorhandene Cholesterin hat nun *GOODMANN,* entgegen den Anschauungen von *JANKAU, KAUSCH, NAUNYN* und *THOMAS,* welche dasselbe nicht als Produkt des allgemeinen Stoffwechsels und spezifisches Sekretionsprodukt der Leber auffassten, bewiesen, dass die Ausscheidung des Cholesterins erheblich gesteigert ist, wenn dem Versuchstiere eiweissreiche Nahrung zugeführt wird. *NAUNYN* z. B. nahm an, dass das Cholesterin von den Epithelien der Gallenblasenschleimhaut geliefert wird. Ebenso sollen auch die Kalksalze von dieser stammen, welches für diese auch zutreffen mag. Später wurde die Tatsache, dass das Cholesterin Bestandteil der normalen Galle sei, von *KRAMER* und *BACMEISTER* durch weitgehende Untersuchungen einwandsfrei erhärtet. Dadurch wurde auch die während langer Zeit geltende Anschauung *NAUNYNS* verlassen und gänzlich aufgegeben. Nach *BACMEISTER* ist ein Entstehen der Cholesterinkristalle direkt aus den Epithelien der Gallenblasenschleimhaut also ausgeschlossen. Seine experimentellen Untersuchungen nach dieser Richtung bestätigen es. Das Cholesterin wird in der Galle nach *NAUNYN* hauptsächlich durch gallensaure Alkalien und durch Seifen und Fette in Lösung gehalten. Durch Rückresorption soll der Inhalt der Gallenblase eingedickt werden, natürlich nur unter der Vorraussetzung eines gehinderten Abflusses derselben. *THUDICHUM* hingegen will eine chemische Zersetzung der Galle für den Ausfall von Cholesterin verantwortlich machen und sagt, dass diese Zersetzung durch eindringende Bakterien erfolge, wobei der Galle die Lösungsmittel für das Cholesterin genommen würden. Für diese Theorie würde viel sprechen, wenn nicht beobachtet worden wäre, dass in vielen Fällen, wie ich schon einmal bemerkt habe, bei vollkommen aseptischen Verhältnissen in der Gallenblase sich Steine gebildet hatten. Dieser Umstand wohl bewog *ASCHOFF,* die Ansicht

zu äussern, dass der Cholesterinstein direkt aus der gestauten, abakteriellen Galle, also mit andern Worten ohne auf infektiöser Basis beruhenden entzündlichen Veränderungen der Gallenblasenwandung, bezw. der Schleimhaut derselben, ausgeschieden wird. *ASCHOFF* nimmt ebenfalls an, dass das Cholesterin ein normaler Bestandteil der Galle ist und stellt die Hypothese auf, dass dasselbe in dieser als Cholesterinneutralfettgemisch gelöst sei. Es soll als solches von den Zellen der Schleimhaut resorbiert und in denselben gespalten werden. Diese Spaltung soll derart vor sich gehen, dass das Cholesterin in seiner Urform, als sogenanntes Myelin wieder an den Inhalt der Gallenblase zurückgegeben wird, während das Neutralfett durch die Lymphbahnen der Gallenblase abgeführt wird. Die Spaltung aber soll nach demselben Autor stets als Begleiterscheinung bei der Stauung des Gallenblaseninhaltes auftreten. Er vermag aber für diese seine Hypothese keinen Beweis zu bringen, indem er niemals Gelegenheit hatte, das Myelin spontan aus den Epithelien von lebenswarmem Material austreten zu sehen. Es erscheint ihm auch fraglich, ob bei der physiologisch vorkommenden Epithelmauserung der Gallenblasenschleimhaut die absterbenden, bezw. toten Epithelien noch Myelin enthalten. „Auch spricht das Fehlen des Cholesterin in den Schleimmassen der abgebundenen Hundegallenblasen trotz der vor der Abbindung vorhanden gewesenen Fettanhäufung in den Epithelien gegen eine solche Abspaltung und Rückgabe des Cholesterins an den Gallenblaseninhalt. Ich kann daher diese Hypothese nicht stützen, sondern muss bekennen, dass es mir bisher nicht gelungen ist, für eine Cholesterinproduktion seitens der Epithelien auch in der von mir vermuteten Form einen sichern Beweis zu bringen.“ *ASCHOFF* gibt ferner an, dass unzweifelhaft ein andauernder, wenn auch geringfügiger Zerfall der Gallenblasenepithelien stattfindet und dadurch das für die Bindung des cholesterin-

haltigen Materials (Myelin) notwendige Eiweiss-Skelett geliefert wird. Dieser Vorgang ist selbstredend auch ohne Entzündung möglich und kann deshalb bei einfacher Stauung das Entstehen von Gallensteinen begünstigen. Man muss daran festhalten, dass diese Überlegung, insbesondere diejenige, welche das Mitwirken der abgestossenen Epithelien berücksichtigt, einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit für sich hat. Sie wurde später bestätigt durch die von *BACMEISTER* vorgenommenen Untersuchungen. Auf diese Untersuchungen, welche für die Beurteilung der ganzen Frage nach der Genese der Gallensteine von grundlegender Bedeutung waren, möchte ich im Folgenden näher zu sprechen kommen.

BACMEISTER wiederholte zunächst die experimentellen Versuche, welche vor ihm von *KRAMER* ausgeführt worden waren. Er suchte festzustellen, inwiefern einerseits eine Infektion der Galle für die Steinbildung von Bedeutung sein könne und unter welchen Vorbedingungen andererseits es zu einer Ausscheidung von reinen Cholesterinkristallen, bezw. Cholesterinsteinen komme. *NAUNYN* hatte die Beobachtung gemacht, dass in der Galle von Leichen häufig Cholesterin in glitzernden Kristallen ausgeschieden sei und führte dieses auf die stattfindende Abkühlung derselben zurück. *BACMEISTER* hat diese spontane Ausfällung von Cholesterinkristallen in der Leichengalle nur in solchen Fällen gesehen, welche schon Konkrementbildung aufwiesen. — Diese Erscheinung nun wurde in erster Linie bestätigt durch seine und *KRAMERS* Versuche, welche bei künstlichem Zusatz von reinem Cholesterin zu der menschlichen Galle in vitro in der Tat eine stärkere Cholesterinausfällung erreichten. Jetzt wurde von *BACMEISTER* weiter untersucht, inwiefern die Infektion der Galle für die Steinbildung, bezw. Ausfällung von Cholesterin aus derselben von Bedeutung wäre. Die Versuche mit künstlicher Beschickung (Impfung) der vorher steri-

lisierten und filtrierten menschlichen Galle mit Bact. coli und typhi in vitro ergaben das Resultat, dass allerdings ein Ausfall von Cholesterin aus der Galle stattfand, aber erst nach einem längeren Aufenthalt im Brutschrank. *KRAMER* zog daraus den Schluss, die Steinbildner stammen aus der Galle und werden durch den Einfluss solcher Bakterien ausgefällt, welche Säure produzieren. Der gleichen Ansicht ist auch *HIRSCH,* welcher ebenfalls der durch die Bakterien gelieferten Säure eine grosse Bedeutung beimisst. — In den mit sterilisierter, filtrierter und nachträglich nicht infizierter Galle beschickten Kontrollröhren konnte *BACMEISTER* in keinem Falle Cholesterin nachweisen. Dagegen fand er, dass bei längerem Stehen des Gallenröhrchens mit *unfiltrierter, aber steriler Galle ein lebhafter Ausfall von Cholesterin eintrat.* Er sagt darüber: „Zum ersten Male tritt uns hier ein ziemlich starker Ausfall kristallinischen Cholesterins aus der länger stehenden sterilen, unfiltrierten Galle entgegen, neben echter Cholesterinkonkrementbildung in bakterienhaltigen Gallenboullionmischungen.“ Und weiter unten fährt er fort: „Bei nicht filtrierten Gallen trat, wie oben erwähnt, ein besonders starker Ausfall von Cholesterin ein, welcher seinen Grund haben musste. Um das kolloidale Eiweiss konnte es sich nicht handeln, denn es ist in den filtrierten Lösungen ebenfalls enthalten. Dagegen finden sich in der Leichengalle zahlreiche vital und besonders postmortal abgestossene Epithelien, welche das Filter nicht passieren.“ — Ich möchte hier nochmals darauf hinweisen, dass nach *ASCHOFF* eine physiologische Mauserung des Gallenblasenepithels stattfindet, welche, wie man leicht einsehen wird, bei entzündlichen Prozessen in der Schleimhaut erheblich gesteigert sein kann. Da nun schon *NAUNYN* die Vermutung hegte, dass der reichlichen Entstehung der Steinbildner und damit der Steine eine Erkrankung des Schleimhautepithels vorausgehe, kam

BACMEISTER auf den Gedanken, in seinen Versuchen mit unfiltrierter Galle derselben eine reichliche Menge abgeschabter Epithelien der betreffenden Gallenblase, welcher er die Galle entnommen hatte, beizumengen. Ebenso wurden Epithelien der mit Bact. coli geimpften Galle beigefügt und das überraschende Resultat war, *dass die grösste Menge von Cholesterin in diesen Gallenröhren ausgeschieden wurde,* sowohl in den sterilen, wie auch in den mit Bact. coli versetzten. Er fasste die Ergebnisse seiner Untersuchung in folgende klare und eindeutige Sätze, welche ich wegen ihrer wichtigen Beziehung zu meinem Fall wörtlich zitiert folgen lassen will:

„Der Ausfall von Cholesterin erfolgt auf Grund inneren, chemischen Umsatzes in der länger aufbewahrten Galle."

„Der Ausfall des Cholesterins wird beschleunigt und intensiver gestaltet durch die Anwesenheit protoplasmatischer Substanzen in der Galle, besonders durch die *Epithelien* der Gallenblasenschleimhaut."

Es ist also nach *BACMEISTER* mit Bestimmtheit anzunehmen, dass das Cholesterin, wie oben gesagt, nicht einen Bestandteil der Zellen der Gallenblasenschleimhaut bildet und als solches ausgeschieden wird, sondern es ist als solches nur in der Galle vorhanden. Es kann die mit den Epithelien angereicherte Galle also keinen direkten Zuwachs an Cholesterin erhalten. Die Tatsache, dass durch die Beimengung der Epithelien der Gallenblasenschleimhaut der Ausfall des Cholesterins ganz erheblich gesteigert und begünstigt wird, müssen wir unumwunden zugeben. Diese toten Zellen müssen also einen Einfluss, vielleicht chemischer, vielleicht fermentativer Art auf den durch die Stauung eingedickten und konzentrierten Gallenblaseninhalt ausüben. *BACMEISTER* bringt sich hierin allerdings in einen Widerspruch mit *LICHTWITZ,* welcher die Galle für „eine höchst komplizierte Lösung von

Kolloiden, Elektrolyten“ hält. Die Eiweisslösungen sollen imstande sein, das Cholesterin und Bilirubin in vitro zu fällen. Bei einem Katarrh der Gallenwege sei demnach das in die Galle übertretende Eiweiss das fällende Agens. Das den Zellen anliegende Myelin wird nach *LICHTWITZ* nicht, wie *ASCHOFF* und *BACMEISTER* glauben, von den Epithelien bei den Resorptionsvorgängen in der gestauten Galle an diese abgegeben, sondern aus der Galle durch das von der Schleimhaut produzierte Eiweiss gefällt. Unter dem oben erwähnten Myelin verstehen wir die Urform des Cholesterins, wie es in Form von Myelintropfen in der Galle suspendiert schon von *NAUNYN* gefunden und beschrieben, deren Ursprung aber von ihm, wie die später erfolgten Untersuchungen *BACMEISTERS* ergaben, nicht richtig gedeutet wurde.

> „Ähnlich wie die Epithelien, nur in geringerem Grade, üben die verschiedensten Bakterien einen fördernden Einfluss auf den Ausfall des Cholesterins in der Galle aus.“

Bei den Versuchen *BACMEISTERS,* welche mit Stauung und gleichzeitiger Infektion arbeiteten, wurde in keinem Falle ein reiner Cholesterinstein erzeugt, sondern stets wurden an diesen Steinen auch andere Bestandteile der Galle, Kalk und Bilirubin, analysiert.

Es erübrigt sich, noch einiges in der Erörterung der eingangs gestellten Frage, wie es zu einer Infektion des Gallenblaseninhaltes kommen kann, zu sagen.

ÜBER DIE PATHOGONESE DER INFEKTIÖSEN CHOLECYSTITIS.

Wenn wir einfachheitshalber den Fall annehmen, der Verschluss der Gallenblase mit ihrem galligen Inhalt finde durch einen Cholesterinstein statt, so wäre es nach meiner An-

sicht denkbar, dass sich bei den peristaltischen Kontraktionen derselben, welche bestrebt sind, das hindernde Konkrement aus dem Gallenblasenhals in den Ductus cysticus und weiter zu treiben, dasselbe zeitweilig wieder rückwärts verschoben wird und so den vom Darme kommenden Keimen den Weg öffnet zur Einwanderung und Ansiedelung in der Gallenblase. Unter sonst normalen Verhältnissen würde der reflektorisch ausgelöste Strom der reichlich fliessenden Galle eine bakterielle Invasion verhindern. Die pathogenen Keime, in der Regel handelt es sich um Bact. coli, bezw. dem Bac. Eberthi, finden hier in der durch den Druck des Konkrementes verursachten Entzündung der Gallenblasenschleimhaut einen günstigen Nährboden für ihre Weiterentwicklung. Jedenfalls ist doch die Annahme einer Infektion auf haematogenem Wege, wie sie *KEHR* und andere für sehr wahrscheinlich halten, wenn auch nicht vollkommen auszuschliessen, so doch als für höchst unwahrscheinlich abzulehnen. Wir können von einer solchen Überlegung, wie ich im weiteren ausführen werde, um so mehr absehen, da wir uns den Vorgang der Infektion des Gallenblaseninhaltes auf eine einfachere Weise erklären können. Dieses trifft für alle Formen der infektiösen Cholecystitis zu.

Nicht so einfach ist die Antwort auf die Frage, ob die Galle in der Gallenblase a priori und normalerweise Keime enthält oder nicht. Wäre ersteres tatsächlich der Fall, so wäre die Entstehung eines absolut keimfreien Hydrops, wie man ihm zu begegnen so häufig Gelegenheit hat, wohl nicht gut möglich. Man könnte dagegen einwenden, dass bei maximaler Zusammenziehung der Gallenblase und der voraussichtlich damit verbundenen vollkommenen Entleerung des galligen Inhaltes derselben, alle in demselben vorhandenen Keime ausgeschwemmt werden könnten. Aber ebenso wahrscheinlich ist es, dass die in der Galle sich befindenden Microorganismen

in den buchtigen Falten der Schleimhaut, in den Luschka'schen Gängen und Höhlen auch nach erfolgter, vollkommener Entleerung der Gallenblase zurückbleiben, um den event. nachträglich entstehenden Hydrops infizieren zu können. So sind wir auch ohne die erwähnte Befunde von *ROVSING* und *DELREZ* berechtigt, anzunehmen, dass pathogene Keime in der Galle der Gallenblase a priori nicht vorhanden sind *(NETTER)*.

ÜBER DIE ZUSAMMENSETZUNG DER GALLENSTEINE.

Wir müssen uns nun kurz noch mit der wichtigen Frage befassen, aus welchen Komponenten die Gallensteine zusammengesetzt sind.

Nach den Analysen der bisher bei Cholecystektomien gefundenen, bezw. gewonnenen Steine ist es ausser aller Frage stehend, dass die Bestandteile derselben die nämlichen sind, wie die bereits aufgeführten Bestandteile, wie sie gelöst in der normalen Galle vorkommen. Es sind dies in der Hauptsache Cholesterin, Kalksalze und Pigment *(NAUNYN, MINKOWSKY, BACMEISTER u. a.)*. Als wichtige Faktoren für die Steinbildung sind natürlich in erster Linie die Kalksalze anzusehen, welche gewissermassen die Bindesubstanz für die beiden anderen Komponenten darstellen. Die Kalksalze verbinden sich nicht nur mit den Gallenfarbstoffen, besonders dem Bilirubin, sondern auch mit dem Cholesterin. Denn auch das Cholesterin kann in der Form reiner Steine auftreten, d. h. in kristallisierter Form in gewöhnlich einem oder auch mehreren Exemplaren, und zwar jedenfalls unter Hinzuziehung der in der Galle gelöst vorhandenen Kalksalze. Diese Art von Steinen entsteht aber, wie ich schon mehrfach bemerkt habe, nur in aseptisch gestauter Galle *(ASCHOFF, DELREZ)*, kann aber in der Regel oder sehr häufig in Vereinigung mit Bili-

rubinsteinen vorkommen. Dabei spielt, wie man leicht einsehen wird, ein vor der Infektion in der aseptischen Galle entstandener Cholesterinstein die Rolle des Verschlusssteines und die Bilirubinsteine entstehen nach der oder besser infolge der nachträglich eingetretenen Infektion. Es liegen zahlreiche Beobachtungen über diese Erscheinung, dem Auftreten von zwei- oder mehrfach verschiedener Steinformen bei ein und demselben Fall vor. Wir sehen hier, auch was die äussere Gestaltung der Steine anbetrifft, übrigens mannigfache Variationen.

DIE CHOLELITHIASIS.

Sichergestellt ist die Tatsache: wir erhalten durch die Stauung der Galle, ob sie nun von einer Infektion begleitet oder abakteriell ist, dasjenige Krankkeitsbild, welches wir allgemein als Cholecystitis bezeichnen und kennen und im weiteren Verlaufe der Krankheit die Cholelithiasis. Nach *v. BUENGNER* ist die letztere ein Stadium der Erkrankung der Gallenblase, welches den Inbegriff aller derjenigen pathologischen — meist entzündlichen — Störungen, die mit der Steinbildung einhergehen, darstellt. Die Bedingungen für die Bildung von Konkrementen sind dann erfüllt, wenn der Inhalt der Gallenblase sich nicht normalerweise durch den Ductus cysticus entleeren kann. Eine ganze Reihe von Versuchen wurden vorgenommen, welche diese Ursache als für die Entstehung der Gallensteine für ausschlaggebend bestätigen. So hat z. B. *AOYAMA* bei Kaninchen und Meerschweinchen den Ductus cysticus unterbunden. Er fand, dass es in der Gallenblase nach der Cysticus-Unterbindung „zur Entstehung eigentümlich geformter Elemente kam. Sie waren meistenteils homogen, facettiert, von verschiedener Grösse und weich knetbar. Sie enthielten in vereinzelten Fällen nadelförmige, kristallinische Substanz, in welcher fast stets Cholesterin nachweisbar war".

Gesetzt der Fall, es hätte sich auf Grund einer rein auf mechanischen Ursachen beruhenden Verlegung des Ductus cysticus (z. B. die Abknickung bei Hepatoptose) in der auf diese Weise gestauten Galle ein kleiner Cholesterinstein unter aseptischen Kautelen und unter der bereits geschilderten physiologischen Epithelmauserung gebildet, so kann er durch Apposition von immer neuem Cholesterin-Material stetig wachsen. Das Cholesterin-Material wird durch die bei der Maceration der Gallenblasenschleimhaut abgestossenen Epithelzellen aus dem bereits vorhandenen, aber in der Galle gelösten Myelin ausgefällt. Der Cholesterinstein wird wenigstens so lange an Umfang zunehmen und Cholesterin an sich binden, als in der Gallenblase sterile Verhältnisse herrschen oder so lange, bis er eben durch die lebhaften Kontraktionen derselben entweder zerbröckelt und zermalmt oder dann ausgestossen wird. Die Kontraktionen werden durch den Reiz des für den Abfluss des Gallenblaseninhaltes hinderlichen Steines immer in ihrer Intensität verstärkt werden. Daraus muss eine anfänglich erhebliche Hypertrophie der Gallenblasenmuskulatur und später eine Atrophie derselben resultieren. Verbleibt das Konkrement aber in der Gallenblase, d. h. kann es aus irgendwelchen Gründen, von denen sicherlich zwei bestehen können, nämlich die komplette Abknickung des Ductus cysticus und dann die dadurch bedingte Möglichkeit für den Stein, sich zu einer solchen Grösse auszuwachsen, dass er den dünnen Cysticus auch bei den stärksten Kontraktionen der Gallenblase nicht passieren kann, so wird er, wie schon erwähnt, die Ursache für die mechanisch-entzündliche Veränderung an der Gallenblasenschleimhaut, gewöhnlich aber sicherlich derjenigen des Gallenblasenhalses sein. Es kommt in der für die bakterielle Infektion so ausserordentlich praedisponierenden Schleimhaut zu einer lebhaften Infektion nicht nur derselben, sondern auch der gestauten Galle. Tritt nun diese Infektion akut, stürmisch

auf, so haben wir das Bild eines typischen Gallenblasen-empyems vor uns, bei dessen Eröffnung wir in der Regel einen Cholesterinstein finden. Verläuft aber die Infektion mehr chronisch schleichend, so bekommen wir den Zustand einer chronischen Cholecystitis mit allen ihren bekannten Folgeerscheinungen, u. a. der Entstehung der gemischten Cholesterin-Bilirubinsteinen, der einheitlichen Bilirubinsteine in mehr oder weniger zahlreichen Exemplaren. Es können bis zu 1000 und mehr auftreten.

Es ist aber nicht zu leugnen, dass wir, wenn auch nicht gerade häufig, ein Empyem der Gallenblase antreffen, in welchem keinerlei Steinbildung zu konstatieren ist. Es handelt sich um jene Art von Fällen, welche, wie *ASCHOFF* sagt, höchst akut verlaufen, d. h. es liegen die Ereignisse, Abknickung des Ductus cysticus, Infektion der gestauten Galle in einen kurzen Zeitraum gedrängt zusammen. Die Krankengeschichte solcher Fälle wird in der Regel und logischerweise kurz sein. Vielleicht aber wird andererseits angegeben werden, dass schon früher Schmerzen, kurz, alle Symptome einer Cholecystitis oder Cholelithiasis bestanden hätten, Patient aber nach einem oder sagen wir mehreren Schmerzanfällen während der Dauer eines Jahres für viele Jahre vollkommen beschwerdefrei gewesen sei. Plötzlich sind dann diese stürmischen Erscheinungen des Gallenblasen-Empyems entstanden, sozusagen über Nacht. Ist es in diesem Falle nicht möglich, uns vorzustellen, die Entzündung sei damals sicherlich in der Gallenblase zur Ruhe gekommen? Im Laufe der Jahre hat sich ein Adhäsionsstrang gebildet, welcher nach irgend einem Exzess, z. B. übermässiger Füllung des Magens mit schwerverdaulichen Speisen, in Aktion tritt und den Ductus cysticus abknickt. Es werden natürlich sofort Schmerzen auftreten, welche sich aber steigern werden, je mehr sich die Gallenblase anstrengt, das Hindernis, bezw. die Abknickung zu überwinden und ihren

gestauten, galligen Inhalt los zu werden. Vielleicht mag ihr das unter gewissen Voraussetzungen, Lagerung des Patienten, unwillkürlicher Druck der Hände desselben auf das Epigastrium etc. gelingen. Sie wird die Abknickung des Ductus cysticus überwinden und sich vollkommen entleeren. Ist dies geschehen, hören wohl mehr oder weniger rasch die krampfhaften Kontraktionen der Gallenblase auf, und der Patient bekommt Ruhe. Aber der „Ileus" des Ductus cysticus, wenn ich mich so ausdrücken darf, ist nicht beseitigt. Der Adhäsionsstrang knickt ihn in gleicher Weise ab, wie früher. Die vollkommen von ihrem galligen Inhalte befreite Gallenblase kann von aussen keinen neuen Gallenzufluss erhalten. Sie wird sich mit den Sekretionsprodukten ihrer gereizten Schleimhaut füllen, und das ist Schleim. Im Halsteil der Gallenblase sollen sich zahlreich Schleimdrüsen finden. Durch den mit der Zeit immer grösser werdenden Druck in der Gallenblase treten auch dumpfe Schmerzen auf, es kommt in der charakteristischen Gegend zur Bildung eines palpablen Tumors und nach einer Cholecystektomie sehen wir, dass die Wandung der Gallenblase oedematös geschwollen ist, beim Aufschneiden derselben, dass die Gallenblase von einem wasserklaren, schleimigen Inhalt erfüllt ist. Keine Spur von Konkrementbildung ist vorhanden. Leider liegen zu wenig oder gar keine Befunde vor, welche die Beschaffenheit des Ductus cysticus gerade in solchen Fällen ohne Steinbildung näher angeben. Meistens wird ja auch nicht ein Adhäsionsstrang, sondern ein im Ductus cysticus eingeklemmter Stein die Rolle des Cysticusverschlusses spielen. Auch unter diesen Umständen ist das Entstehen eines Hydrops der Gallenblase, wie oben geschildert wurde, selbstverständlich möglich. Der Stein muss aber, das ist Conditio sine qua non, nach der erstmaligen Entleerung der Galle im Cysticus fest und unverrückbar eingekeilt liegen bleiben. Ist dies nicht der Fall, d. h. bleibt der Stein in der Gallenblase liegen, so

kann er dieselbe, besonders wenn er etwas locker im Gallenblasenhals liegt, wie ein Ventil verschliessen, welches sich einem Strome der Galle von aussen nach innen wohl öffnet, aber nicht umgekehrt. Immerhin kann sich die Gallenblase unter besonders günstigen Bedingungen, d. h. wenn ihre Anstrengungen es zustande bringen, den Stein auf die Seite oder rückwärts zu verschieben, entleeren. Nun können wir annehmen, dass die Gallenblase bei ihren peristaltischen Bewegungen sich nicht nur kontrahiert, sondern auch dilatiert. Bei einer solchen Dilatation muss notgedrungen eine Saugwirkung sich einstellen, und zwar nicht nur auf das Konkrement, sondern auch auf die in den Gallengängen Hepaticus und Choledochus durch den unwillkürlichen Verschluss der Vater'schen Papille gestauten Galle. Infolgedessen wird das im Gallenblasenhals liegende Konkrement zurückweichen und der Galle das Einfliessen in das jetzt erweiterte Lumen der Gallenblase gestatten. Mit diesem Einströmen der Galle kommt auch meiner Ansicht nach die Invasion der pathogenen Keime zustande. Nur finden dieselben jetzt in der durch den mechanischen Insult des rauhen Steines verursachten Ulceration der Schleimhaut, wie schon erwähnt, einen sehr günstigen Nährboden. Der Inhalt der Gallenblase wird dadurch zuerst seropurulent, eitrig, zu einem typischen Empyem oder dann kommt es im chronischen Stadium zu der Bildung von Bilirubin-Konkrementen. Dies erklärt uns auch die interessante Erscheinung, dass wir so oft Steine verschiedener Art und Zusammensetzung in der Gallenblase vorfinden.

ZUSAMMENFASSUNG.

Aus dem Vorausgegangenen lassen sich, kurz zusammengefasst, nun folgende Schlussfolgerungen für die Genese der Gallensteine ziehen:

1. *Als wichtigstes Moment die Stauung der Galle, bedingt durch eine der eingangs erwähnten pathologischen Veränderungen im Gebiete der Gallenblase.*
2. *Die durch die Resorptions-Vorgänge vor sich gehende Eindickung und Konzentration der gestauten Galle, wobei durch Spaltung des in derselben gelösten Cholesterinneutralfettgemisches das Myelin, die Urform des Cholesterins, wieder an die gestaute Galle abgegeben wird.*
3. *Fällung des Myelins durch die fermentative Wirkung der in die Galle abgestossenen Epithelzellen. Es entsteht der reine Cholesterinstein, wahrscheinlich unter Mitwirkung der Kalksalze (oder des Eiweiss). Austreibungsversuche der Gallenblase. Dadurch erfolgt Dekubitus oder entzündliche Reizung der Gallenblasenschleimhaut.*
4. *Infektion der Galle, ausgehend von den auf der nicht mehr intakten Schleimhaut sich reichlich ansiedelnden Bakterien. Ausfällung von Kalksalzen und Pigment durch Säurewirkung, Entstehung der Bilirubinsteine, oft unter Anlagerung des Bilirubins an den bereits vorhandenen Cholesterinstein. Zerfall eines Cholesterin- oder Bilirubinsteines durch die kräftigen Zusammenziehungen der Gallenblase. Anlagerung neuer Kalkmassen und Pigment an die so entstandenen Steinbröckel.*
5. *Durch die reibende Wirkung und Druck der Steine verursachte Entzündung der Schleimhaut und stetige, andauernde Maceration der Epithelschicht derselben. Dadurch erfolgt stetiger Zuwachs der die Steinbildung fördernden Elemente an die gestaute Galle.*

Die Ausfällung der Kalksalze ist nach meiner Ansicht nicht an das Vorhandensein einer Infektion allein gebunden, sondern kann auch unter sterilen Verhältnissen, allerdings in erheblich geringerem Umfange durch den rein toxischen Ein-

fluss der abgestossenen, zerfallenden, toten Epithelzellen hervorgerufen werden. Die Wirkung der z. B. bei einem operativen Eingriff massenhaft zerstörten und zu Grunde gehenden Zellen ist für die Heilung der Wunde nicht ohne Bedeutung. Es handelt sich hier bekanntlich um eine toxische Reizwirkung von den, von den Lymphbahnen der Umgebung der Wunde resorbierten Zellkadavern ausgehend. Ähnliche Verhältnisse mögen bei der Entwicklung eines Cholesterinsteines in der Gallenblase unter der Assistenz der dort vorhandenen Zellkadaver vorliegen.

Warum nun die Cholesterinsteine den Gallenfarbstoff bei ihrer Entstehung nicht annehmen und sich dementsprechend färben, mag auf, wie ich vermute, folgenden Ursachen beruhen. Das Bilirubin wird, wenn in der Gallenblase sterile Verhältnisse vorliegen, höchstwahrscheinlich bei einer auftretenden Stauung von der Schleimhaut derselben resorbiert. Sobald aber die Invasion von Bakterien in die Gallenblase stattgefunden hat, wird ein intensiverer Ausfall von Kalksalzen eintreten und es werden die Gallenfarbstoffe, vielleicht ebenfalls unter dem Einfluss der entstehenden Säuren, an diese zu Bilirubinkalksteinen gebunden. Der Ausfall des Bilirubins hängt nach einer andern Version vielleicht von dem Grade der Konzentration der gestauten Galle an Kalksalzen ab, welcher bei einer infektiösen Cholecystitis ein hoher ist.

Es bleibt jetzt für die Erklärung der Entstehung der Gallensteine, wie ich glaube, nicht mehr viel zu sagen übrig. Ich möchte aber, bevor ich zu der eingehenden Besprechung meines Falles übergehe, nochmals wiederholen, dass meiner Ansicht nach der allerwichtigste Faktor, neben der Stauung natürlich, *die abgestossenen Epithelzellen sind.* Ob diese Abstossung nun auf physiologischer Basis oder eine durch die peristaltischen Kontraktionen auf rein mechanischem Wege oder eine unter den direkten Einflüssen irgendwelcher Säuren

der Galle beruhende ist, ist nicht feststellbar. Am besten ist es, wenn wir die physiologische Mauserung als sicher bestehend annehmen. Dazu sind wir ja nach den Untersuchungsergebnissen von *ASCHOFF* berechtigt. Wir können uns dann, wie wir gesehen haben, die erste Entstehung des Cholesterinsteines in der aseptisch gestauten Galle durch die Wirkung dieser Epithelzellen vorstellen und auch den weitern Verlauf einer Cholelithiasis, welcher Art sie auch sein möge, sehr gut rekonstruieren.

SPEZIELLER TEIL.

KRANKENGESCHICHTE.

Aufnahme in die Klinik: 19. November 1917.

Anamnese: Frau H., Hausfrau, 55 Jahre alt.

Familien-Anamnese o. B.

Im Alter von 30 Jahren soll Patientin an Gallensteinen mit typischen Koliken gelitten haben. Vorher und nachher ist sie stets gesund gewesen. Vor einem Jahre bekam sie angeblich allmählich auftretende Schmerzen in der Magengegend, welche zeitweilig von Erbrechen begleitet waren. Die Schmerzen waren ziehend und strahlten in den Rücken aus. Im Sommer dieses Jahres war Patientin annähernd beschwerdefrei. An Gelbsucht hat sie nie gelitten.

Vor vier Wochen traten plötzlich wieder ziehende Schmerzen rechts vom Magen auf. Kein Erbrechen. Die Schmerzen waren unabhängig von der Mahlzeit. Patientin gibt an, in der letzten Zeit erheblich abgemagert zu sein.

Befund: Kleine Patientin in stark reduziertem Ernährungszustande. Gesichtsfarbe blass. Haut und Skleren frei von Gelbfärbung. Zunge nicht belegt.

Herz: Dämpfung nicht verbreitert, Töne leise, rein. Puls: von mittlerer Füllung und Spannung, gleichmässig, regelmässig. Anzahl in der Minute: 80. — Temperatur 36,1.

Lungen: Normal verschiebliche Grenzen, überall normaler Klopfschall und bestimmtes, vesikuläres Inspirium, unbestimmtes Exspirium.

Leib: Nicht aufgetrieben, Bauchdecken schlaff. Haut in Falten abhebbar. Turgor derselben mittelmässig. Rechts vom Nabel und unterhalb der Nabelhorizontalen, in der Mammillarlinie fühlt man einen wallnussgrossen, atemverschieblichen Tumor, welcher etwas druckempfindlich ist und dem unteren Leberrande anscheinend ansitzt. Leberrand vierquerfingerbreit unter dem Rippenrande.

Magen: Bei der Aufblähung: grosse Curvatur Symphyse, kleine Curvatur zweifingerbreit unterhalb vom Nabel. Nach Aufblähung des Magens ist der Tumor deutlicher zu fühlen, doch scheint er nicht dem Magen anzugehören.

Untersuchung des Magensaftes: freie HCl: 5. Gesamtacid.: 45.

Untersuchung des Stuhles auf sanguis: negativ.

Röntgenaufnahme: Stark gesenkter, atonischer Magen, kein Ulcus oder Tumorbefund.

Verlauf: Operation in Chloroformnarkose.

(Operateur: Dr. med. Th. Voeckler.)

Eröffnung des Abdomens durch doppelten Winkelschnitt oberhalb und rechts vom Nabel. Kein Ascites. Der Magen wird luxiert und einer eingehenden Untersuchung unterzogen. Er ist stark gesenkt, schlaff. Es findet sich nirgends ein Ulcus oder Tumor. In der Gegend des Pylorus werden vereinzelte Verwachsungsstränge festgestellt, welche gegen die Gallenblase hinziehen. Der Leberrand, etwa fünfquerfingerbreit den unteren Rippenrand überragend, ist von äusserlich normaler Färbung. Die Gallenblase ist prall gefüllt und fluctuiert. Man fühlt keine Konkremente. Äusserlich bietet die Gallenblase keinen abnormalen Befund. Die Loslösung der Gallenblase aus dem Leberbette wird subserös vorgenommen und gelingt ohne Schwierigkeiten und ohne

Blutung. Ebenso ist die Freilegung der Gallengänge technisch einfach. Der Cysticus ist, wie es scheint, verödet und kaum als dünner Strang erkennbar. Der Hepaticus erscheint etwas erweitert, in ihm und im Choledochus kein Konkrement fühlbar. Abtrennung der Gallenblase von dem sehr dünnen Ductus cysticus. Unterbindung des Ductus cysticus-Stumpfes nach *ROTTER.* Primärer Verschluss der Bauchhöhle. Hautnaht. Verband.

Präparat: Die exstirpierte Gallenblase ist 10 cm lang, prall gefüllt von einer anscheinend breiigen Masse. An der Serosa einige Blutaustritte. *Bei der Eröffnung der Gallenblase entleert sich eine Menge von etwa 200 ccm eines silbergrauen, glänzenden und schimmernden Breies.* Die Wand der Gallenblase ist 3—4 mm dick. Der 1 cm lange Cysticus-Stumpf zeigt nichts Besonderes, seine Schleimhaut sieht weissgelb aus. An der Übergangsstelle in die Gallenblase *spannt sich ein querverlaufender Strang, anscheinend eine Verschlussplatte, aus.* Die Schleimhaut des angrenzenden Gallenblasenabschnittes ist von normaler Farbe und Wulstung. Etwa $1^1/_3$ cm distal nimmt ihre Oberfläche einen veränderten Charakter an, insofern als dieselbe glatter wird, Faltenbildung vermissen lässt und von mehr gelbweisser Farbe ist. Der so veränderte Teil des Gallenblaseninnern grenzt sich mit einer deutlichen Leiste gegen die Schleimhaut des Gallenblasenhalses ab. Im Fundus der Gallenblase ist die Schleimhaut ganz glatt, von derber Beschaffenheit und zeigt stellenweise weissliche Verdickungen von unregelmässiger Form und Linsen- bis Pfennigstückgrösse. Sie ist im ganzen Fundusteil starrer. An der Spitze finden sich verkalkte Partien.

Befund des pathologischen Institutes:

MACROSKOPISCH: Die Gallenblase ist leicht vergrössert und etwas starrwandig. Der Inhalt besteht aus

einem schleimfreien, zähen, farblosen Cholesterinbrei ohne irgend eine Steinbildung. Die Schleimhaut ist sehr weiss, dicht, stellenweise an der Spitze der Gallenblase verkalkt, grösstenteils schwielig. Hier und da kleine Ulcerationen. Am Übergang in den Ductus cysticus findet sich ein *schmaler Narbenstrang.* Anscheinend ist der Ductus selbst verschlossen.

MICROSKOPISCH: Die Innenfläche der Gallenblase zeigt nur vereinzelte Epithelien. Offenbar sind die meisten durch Maceration abgestossen. Die Wand ist ganz ausschliesslich schwielig fibrös, Muskelzüge sind nicht mit Sicherheit nachweisbar. Die Schwielen sind vielfach durcheinander geworfen, zum Teil hyalin, zum Teil etwas verkalkt, meist kernarm. Zwischen ihnen finden sich vielfach mässig ausgedehnte, schmale, kleinzellige Infiltrate von einkernigen Rundzellen. In den Infiltratgebieten kommen auch einige Colloidzellen vor. *Der Brei enthält sehr grosse Mengen kleiner Cholesterinkristalle und abgestossene, sehr flache, plattenepithelähnliche Epithelzellen.*

(Die Untersuchung wurde vorgenommen von Herrn Geh.-Rat *BENEKE,* Halle.)

Die bakteriologische Untersuchung ergab, dass Bakterien irgendwelcher Art in dem Cholesterinbrei nicht nachgewiesen werden konnten. *Der Brei war also vollkommen steril.*

Der Wundheilungsprozess verlief reaktionslos. Die Entlassung der Patientin erfolgte am achtzehnten Tage nach der Operation mit glatt geheilter Bauchnarbe und bei vollkommenem Wohlbefinden.

Nach dieser kurzen und wie ich hoffe leicht übersichtlichen und genügend klaren Schilderung des von mir selbst

beobachteten Falles sei es mir gestattet, etwas eingehender und ausführlicher auf denselben sprechen kommen zu dürfen.

Es handelt sich also zweifelsohne bei dem vorliegenden Fall um eine sicherlich sehr seltene, vielleicht einzig dastehende Beobachtung einer eigentümlichen Erkrankungsform der Gallenblase. An Hand des an ihr erhobenen Befundes sind wir wohl berechtigt, interessante und für die Genese der Gallensteine wichtige Schlüsse zu ziehen. Inwieweit diese Behauptung zutreffen mag, will ich im folgenden auseinandersetzen.

Vor allen Dingen ist daran festzuhalten, dass es hier neben einer chronisch bestehenden Entzündung der Gallenblase zu einer *Abscheidung von reinem, schleimfreiem Cholesterinbrei in derselben* gekommen ist. Ausserdem konnte einwandsfrei festgestellt werden, dass dieser Brei *absolut steril* war und ferner, dass *eine Bildung von Konkrementen nicht stattgefunden hatte.* Die Farbe des Breies war perlmutter- oder silberglänzend und seine Konsistenz dickflüssig. Bei der mikroskopischen Untersuchung desselben wurden zahlreiche plattenepithelähnliche Epithelzellen beigemengt gefunden, während an der Schleimhaut der Gallenblase die Epithelschicht zum allergrössten Teile durch eine weitgehende Maceration verloren gegangen war. Dieser Umstand gerade ist meiner Ansicht nach von ganz besonderer Wichtigkeit für die Deutung dieses Falles. Ich habe bereits darauf hingewiesen und möchte an dieser Stelle nochmals daran erinnern, dass durch die experimentellen Versuche *BACMEISTERS* ohne allen Zweifel festgestellt worden ist, dass gerade die Epithelien, mit anderen Worten die protoplasmatischen Gebilde, welche von der Schleimhaut der Gallenblase schon physiologischerweise abgestossen und dem gestauten Inhalte der Gallenblase beigemengt werden, *für den Ausfall des Cholesterins verantwortlich zu machen sind.* Diese Epithelzellen spielen nun sicherlich

in der Ätiologie auch dieses vorliegenden Falles eine grosse, wenn nicht sogar die hauptsächlichste Rolle. Ich möchte nicht versäumen, hier anzuführen, dass *BACMEISTER* am Schlusse seiner Veröffentlichung über die Pathogenese der Gallensteine und die Ursachen für den Ausfall des Cholesterins folgendes sagt:

> „Wir haben gesehen, dass in vitro aus der bei Körpertemperatur stehenden unfiltrierten, sterilen Galle grosse Mengen Cholesterins ohne nennenswerte Kalkbeimischungen ausfallen können. *Nichts hindert uns, anzunehmen, dass derselbe Vorgang auch in vivo beim Menschen in der Gallenblase eintreten kann.*"

Hier ist nun ein solcher Fall, welcher, ich kann wohl sagen, voll und ganz und in allen seinen Einzelheiten diese Überlegung, bezw. Vermutung *BACMEISTERS* in glänzender Weise bestätigt.

Ich gelange auf Grund der in der Darstellung meines Falles angeführten Befunde zu folgenden Hypothesen, wobei ich mich des ferneren streng an die Ergebnisse der Untersuchungen *BACMEISTERS* halten will.

Aus der Anamnese meines Falles geht vorerst deutlich hervor, dass es sich hier um eine *chronische Cholecystitis* handelt. Denn die Patientin gibt an, schon im Alter von dreissig Jahren ihre ersten Schmerzanfälle bekommen zu haben. Ferner kann ich aus den Angaben der Patientin Folgendes schliessen: Es ist zu vermuten, dass damals, in dem sogenannten latenten Stadium der Erkrankung der Gallenblase ohne jegliche Äusserung von Symptomen wahrscheinlich ein Cholesterinstein entstanden war. Er bildete sich in der aseptisch gestauten Galle auf Grund der durch die sehr ausgesprochene Senkung der Leber und des Magens bestehenden Abknickung des Ductus cysticus. Dieser Cholesterinstein nun verursachte natürlich anfänglich, d. h. bis er eine gewisse Grösse erreicht hatte,

weiter keinerlei subjektive Beschwerden. Nachdem er aber den Umfang erreicht hatte, um von der Gallenblase unangenehm empfunden zu werden, traten plötzlich Koliken, von Erbrechen begleitet, kurz, die charakteristischen Symptome eines Gallenstein-Anfalles auf. Ich gehe wohl nicht fehl, wenn ich annehme, dass es den Anstrengungen der Gallenblase damals gelang, den vielleicht nicht grossen und noch weichen Cholesterinstein in toto oder nach vorausgegangener Zerbröckelung *(BAKES)* glatt auszutreiben. Aber die Abknickung des Ductus cysticus wurde nicht beseitigt. Im Gegenteil, zu ihr kamen jetzt noch die durch die Passage des Steines hervorgerufenen Residuen, d. h. eine Verletzung der Kontinuität der Schleimhaut des Gallenblasenganges hinzu. Eine nachträglich in demselben eintretende Entzündung hatte zur Folge, dass sich an der Abgangsstelle des Ductus cysticus aus der Gallenblase *ein Verwachsungsstrang* bildete. Dieser wurde an der exstirpierten Gallenblase einwandsfrei nachgewiesen. Dieser Strang nun verursachte in Gemeinschaft mit der allmählich sich hochgradiger entwickelnden Ptose der Leber und des Magens eine vollkommene Verlegung durch narbigen Verschluss des Ductus cysticus, wobei ich vermute, dass eine Entleerung der mit steriler Galle gefüllten Gallenblase post partum des Steines nicht erfolgt ist. Dieser Vorgang ist immerhin als Hypothese aufzufassen, aber denkbar und möglich. — Patientin war eine Reihe von Jahren ganz beschwerdefrei. Dann traten wieder allmählich sich steigernde Beschwerden auf, welche in ziehenden und in den Rücken ausstrahlenden Schmerzen rechts vom Nabel bestanden und welche nicht von Erbrechen begleitet waren. Diese unklaren Schmerzempfindungen sind jedenfalls auf die prallgefüllte, tief nach unten hängende Gallenblase in Vereinigung mit der bestehenden, hochgradigen Ptose der Leber zurückzuführen *(HAERTING)*.

Was hat sich nun im Laufe der Jahre nach der ersten, typischen Gallensteinkolik und den jetzt sich allmählich einstellenden Beschwerden in der Gallenblase abgespielt? — Nach der damals vermutlich erfolgten Austreibung des Cholesterinsteines hörten die schmerzhaften Kontraktionen derselben auf, obgleich sie ihren Inhalt, bestehend aus der gestauten, sterilen Galle nicht losgeworden war. Es lag für die Gallenblase gewissermassen keine Veranlassung vor, sich von demselben zu befreien. Eine Infektion, bezw. eine Invasion von Bakterien war nicht erfolgt, also blieben auch die Folgeerscheinungen (Entstehung von Bilirubinsteinen) einer solchen aus. Im Laufe der Zeit atrophierte die Muskulatur der Gallenblase, es trat eine weitgehende Mauserung des Epithels der Schleimhaut derselben auf. Die Blase war ausser Funktion gesetzt, wodurch auch die gefundene Erweiterung des Ductus hepaticus und choledochus erklärlich werden. Die Epithelzellen nun fällten, wie *BACMEISTER* es in vitro so schön und klar nachweisen konnte, das Cholesterin in der Form von Kristallen aus der abakteriell gestauten Galle aus. Sie war ja durch die Abknickung des Ductus cysticus vollkommen von der Aussenwelt abgeschlossen. Letzterer verödete allmählich. Je ausgedehnter nun die Maceration der Epithelschicht der Gallenblasenschleimhaut vor sich ging, um so grösser war die aus der gestauten und durch Resorptionsvorgänge eingedickten Galle ausgeschiedene, bezw. ausgefällte Menge des Cholesterins. Ja, die Ausfällung desselben ging so weit, bis schliesslich sämtliches Cholesterinmaterial (Myelin) sich in der Form eines perlmutterglänzenden Breies, welcher das Lumen der Gallenblase vollkommen ausfüllte, niedergeschlagen hatte. Warum aber ist ein Entstehen von Konkrementen ausgeblieben?

Nach meiner Ansicht geht durch die Untersuchungen *BACMEISTERS* hervor, dass wir berechtigt sind zu der An-

nahme, dass es nicht in allen Fällen einer Cholecystitis zur Entstehung von Gallensteinen kommen muss. Ich habe bereits eingangs darauf hingewiesen, dass die Ausfällung von Cholesterin-Kristallen aus der steril gestauten Galle nicht und keineswegs gebunden ist an die gleichzeitige oder nachträgliche Bildung von Steinen aus derselben. Wir hatten Gelegenheit, festzustellen, dass für die Steinbildung, und zwar gilt dies für alle Arten von Steinen, die Kalksalze eine ganz besondere Rolle spielen. Diese Kalksalze werden von den, besonders im Halsteile der Gallenblase befindlichen Schleimdrüsen *(ASCHOFF)* abgesondert. Die Absonderung wird vermehrt oder intensiver gestaltet durch gewisse, auf diese Schleimdrüsen einwirkende Reizstoffe. Ich habe an anderer Stelle kurz erwähnt, dass die abgestossenen Epithelzellen wohl in der Lage sein könnten, infolge ihrer fermentativen Einwirkung nicht nur aus der gestauten Galle das Cholesterin auszufällen, sondern auch einen bestimmten Reiz auf die Tätigkeit der Schleimdrüsen auszuüben. Sie können auch imstande sein, allerdings in beschränktem Umfange, das für die Konkrementbildung notwendige Kalkmaterial auszufällen. Ich betone nochmals, dass diese jedenfalls sicher bestehende Fähigkeit der abgestossenen Epithelzellen eine absolut begrenzte und in ihrer Wirkung auf die gelösten Kalksalze keine intensive sein kann. Denn wir finden in der steril gestauten Galle in der Regel nur einen Cholesterinstein. Es ist aber andrerseits mit Sicherheit anzunehmen, dass den Microorganismen für die Ausfällung der Kalksalze eine grosse Rolle zuzuschreiben ist. Ihnen muss auf jeden Fall die Fähigkeit zugesprochen werden, in ihrer Wirkung auf die Kalksalze bedeutend intensiver zu sein, als die Epithelzellen. So bildet auch die Infektion der durch die Stauung der Galle ohnehin in Mitleidenschaft gezogenen Schleimhaut einen grösseren Reiz für die sekretorische Tätigkeit derselben. Es wird infolgedessen auch

eine grössere Menge von Kalksalzen ausgeschieden und an die gestaute Galle abgegeben werden, als bei sonst sterilen Verhältnissen in derselben. Damit ist auch die Möglichkeit gegeben, dass die gelösten Kalksalze in grösserem Umfange ausgefällt, bezw. zur Bildung von Konkrementen herangezogen und verwertet werden können. Bei der Ausfällung derselben wird die von den Bakterien gelieferte Säure wohl nicht ohne Einfluss sein.

Nach dieser kurzen Abschweifung möchte ich in der Besprechung meines Falles fortfahren. Nachdem nun in der oben beschriebenen Weise sämtliches Cholesterinmaterial ausgefällt war, womit ein annähernd vollständiger Verlust des Schleimhautepithels verbunden war und auch die schon geschilderten degenerativen Vorgänge in der Wandung der Gallenblase stattfanden, stellten sich naturgemäss bei der Patientin unangenehme Sensationen ein. Die Gallenblase war durch den Cholesterinbrei ad maximum gefüllt. Es ist auch einleuchtend, dass dieselben weiterhin hervorgerufen wurden durch die hochgradige Ptose der Leber und des Magens. Daneben bestand ausserdem noch eine chronische Gastritis. Diese soll nach *SCHOTT, MIYAKES, KEHR u. a.* in der Symptomatologie der Cholelithiasis eine gewisse Rolle spielen. Kurz, es bestanden ziehende, aber erträgliche Schmerzen, welche sich allmählich steigerten und vier Wochen vor der Operation sehr intensiv wurden. Dieses ist nur so zu erklären, dass Patientin infolge der damals an ihrem Wohnorte (Halle) herrschenden, ausserordentlich ungünstigen Nahrungsverhältnissen stark an Gewicht abnahm. Durch diesen Gewichtsverlust sind die Beschwerden der Patientin, welche sie infolge ihrer hochgradigen Ptose der Bauchorgane ohnehin schon hatte, erheblich vermehrt worden. Um Koliken, wie sie durch die krankhaften Kontraktionen der Gallenblase ausgelöst werden, konnte es sich unter keinen Umständen handeln. Denn, wie wir gesehen

haben, war die Muskulatur der Gallenblasenwand nicht nur vollkommen atrophiert, nein, sogar überhaupt kaum noch in vereinzelten Zügen erkennbar.

Im Weiteren muss ich auf den Einwand, die Steine könnten sich unter vielleicht zersetzenden Einflüssen der Galle oder nach medikamentösen Einwirkungen aufgelöst haben oder in ihre Komponenten zerfallen sein, folgendes entgegnen. *LOEWY* und *GLASER* haben sich eingehend mit dieser Frage speziell befasst, ob die Gallensteine löslich seien und ob sich die Lösungsfähigkeit der Galle durch Medikamente (z. B. das Chologen) steigern lasse. Beide Autoren fanden, dass bei isolierter Darreichung von Chologen I oder Chologen II die Gallenmenge abnimmt. Durch die Kombination von Chologen I und II aber soll die Gallenmenge pro Stunde um das Doppelte zunehmen, bezw. vermehrt sein. Sie kommen auf Grund der Resultate ihrer Versuche zu der Ansicht, dass die Möglichkeit einer Besserung, bezw. Heilung unklomplizierter Fälle in dem Sinne, dass keine Weiter- oder Neubildung von Steinen, vielmehr eine allmähliche Verkleinerung durch die Darreichung dieser Präparate zustande kommt. Die Frage, ob eine Verwandlung der Steine in Brei durch die Medikation erfolgen kann, wird nicht erörtert.

NAUNYN hingegen erwähnt an einer Stelle, dass Spuren der Auflösung an den Gallensteinen vorkommen sollen, allerdings aber recht selten. Unter den vielen tausend Steinen, welche von *NAUNYN* auf ihren Zerfall untersucht wurden, sollen diese Spuren soweit gegangen sein: „dass dadurch (an einigen Dutzend) die Wahrscheinlichkeit gegeben war, der Stein werde wirklich wieder zerfallen.“ An grössern Steinen hat *NAUNYN* nur selten Spuren der Auflösung gefunden, sowenig an Cholesterin- wie an Bilirubinsteinen. Weiter sagt *NAUNYN* in der Erörterung der Frage nach der Löslichkeit der Steine, „dass sie wohl brüchig sein könnten“, und an

anderer Stelle erwähnt er, dass er einmal die Beobachtung gemacht hätte, dass der Stein in einem Brei von Cholesterinkristallen und Epithelien eingebettet gewesen sei.

Wir können nach dem Vorausgegangenen wohl die Annahme, dass es nachträglich zu einem so ausgesprochenen Wiederzerfall der Gallensteine, dass eine Konkrementbildung nicht mehr nachweisbar wäre, wenigstens in vereinzelten Bruchstücken, ablehnen. Dies ist auch durch zahlreiche Beobachtungen anderer Autoren nachgewiesen.

Nun müssen wir uns noch fragen, welcher Natur der Inhalt der vollkommen abgeschlossenen Gallenblase des vorliegenden Falles gewesen sein mag. Handelt es sich um einen Hydrops oder um die Stauung von aseptischer Galle? — Ich habe bereits gesagt, dass ich zu der Auffassung neige, es sei letzteres der Fall gewesen, und ich bin hierzu berechtigt, weil bei einem Hydrops (welcher natürlich steril ist) in der Regel die Ausscheidung von Cholesterinkristallen nicht beobachtet worden ist. Allerdings behauptet *NAUNYN*, dass ein Vorhandensein von solchen bei Hydrops in spärlicher Menge konstatiert werden könnte. *NAUNYN* wollte vielleicht hiermit seine Hypothese, das Cholesterin stamme aus den Epithelzellen, stützen. Es liegen aber keine Beobachtungen weiter über diese Erscheinung vor. — *NAUNYN* sagt im Anschluss daran, und das will ich nicht unerwähnt lassen, dass ihm eine interessante Veränderung an der Gallenblasenschleimhaut aufgefallen sei, welche dieselbe bei Hydrops zu erleiden pflege: das Epithelium verliert seinen Charakter des Zylinderepithels. Er fand in mehreren Fällen statt seiner einen aus viel grösseren kubischen Zellen bestehenden Epithelbelag.

Wie ich schon eingangs ausgeführt habe, brauchen wir nicht mehr daran zu zweifeln, dass das Cholesterin nur aus der aseptisch gestauten Galle und nicht aus den Schleimmassen eines sterilen Hydrops, welcher doch kein Chole-

sterinmaterial enthalten kann, weil dasselbe an und für sich Bestandteil der normalen Galle ist, ausgefällt werden kann.

Wie nun eine so ausgedehnte Maceration der Gallenblasenschleimhaut, wie wir sie bei diesem Falle festzustellen Gelegenheit hatten, vor sich gehen konnte, ist nicht leicht erklärlich. Auf jeden Fall ist eine solche Maceration als ein pathologischer Vorgang anzusehen. Wir können hier wenigstens nicht mehr von einer physiologischen Mauserung *(ASCHOFF)* sprechen. Ich möchte die Vermutung aussprechen, ohne für die Richtigkeit derselben einstehen zu können, dass der ziemlich kompakte und zähflüssige Brei bei den, wenn auch nur ganz schwach vor sich gehenden peristaltischen Bewegungen der Gallenblase während eines früheren Stadiums ihrer Erkrankung eine reibende und schabende Wirkung auf die Schleimhaut ausgeübt hat. Dadurch wurde auf rein mechanischem Wege das Schleimhautepithel gewissermassen allmählich abrasiert. In dem Cholesterinbrei wurden, wie bereits erwähnt, in grosser Zahl plattenepithelähnliche Epithelzellen gesehen. Das Zylinderepithel der Schleimhaut hat vielleicht durch den mechanischen, anhaltenden und stetig wachsenden Druck des breiigen Inhaltes auf die Wandung der Gallenblase seinen typischen Charakter verloren. — Die schwielige Verdickung und fibröse Entartung der Gallenblasenwand ist bei einem so chronischen Krankheitszustand ganz gewöhnlich die Folge eines solchen. In vielen Fällen wurde die Wand der Gallenblase (wie auch in diesem Falle) in grösserem Umfange verkalkt vorgefunden. Wir sprechen dann von einer Metaplasie der Gallenblase *(NAUNYN)*.

Ich möchte, bevor ich diese Arbeit abschliesse, noch kurz erwähnen, dass von *FLECKSEDER* in der Klinik von Neusser (Wien) ein Fall demonstriert worden ist, welcher allerdings nicht ad operationem kam, aber eine gewisse Ähn-

lichkeit mit dem meinigen nicht vermissen lässt. Es handelte sich um einen Fall von angeblich cholesterinhaltigem Hydrops der Gallenblase. Der betreffende Patient hatte seit mehreren Jahren einen Tumor in der Lebergegend, der bis unter die Nabelhorizontale reichte. Es wurde von *FLECKSEDER* eine Probepunktion der vergrösserten Gallenblase vorgenommen. Aus derselben soll sich eine sterile, schleimhaltige, durch Cholesterinkristalle getrübte Flüssigkeit entleert haben. *FLECKSEDER* führte bei der Demonstration dieses Falles aus, dass er der Ansicht sei, dass eine Obliteration des Ductus cysticus bestünde, wahrscheinlich auf Grund einer Cholelithiasis. In der abgeschlossenen Gallenblase hätte sich ein steriler Hydrops mit Cholesterinabscheidung gebildet. Dies würde beweisen, dass sich ohne Lebersekret Cholesterinausfall bilden könne, und dass die Abscheidung von Cholesterin und wohl auch von Gallensteinen ohne Infektion möglich sei. Ich brauche nicht darauf näher einzugehen, dass die Annahme *FLECKSEDERS,* die Cholesterinkristalle seien aus einem sterilen Hydrops ausgefällt worden, doch wahrscheinlich eine irrtümliche ist. Ich hatte Gelegenheit, dieses im Obigen bereits, wie ich glaube, klar und eindeutig auseinanderzusetzen.

ZUSAMMENFASSUNG.

In dem vorliegenden Falle wurde die Ausfällung des Cholesterins in der beschriebenen Form von reinen Cholesterinkristallen mit Sicherheit nur durch die fermentative und zersetzende Wirkung der in die gestaute und sterile Galle abgestossenen toten Epithelzellen der Gallenblasenschleimhaut hervorgerufen.

Die Vorbedingungen für die Möglichkeit des Eintretens dieses Vorganges waren gegeben durch:

1. *Narbiger Verschluss des Ductus cysticus nach vor einer grösseren Anzahl von Jahren wahrscheinlich erfolgten Steinpassage.*
2. *Stauung der Galle in der ausser Funktion gesetzten Gallenblase unter sterilen Verhältnissen.*
3. *Hochgradige Maceration der Epithelschicht der Gallenblasenschleimhaut und dem damit verbundenen Hineingelangen der für die Ausfällung des Cholesterins notwendigen Elemente in die sterile, gestaute Galle.*
4. *Ausbleiben einer Konkrementbildung, verursacht durch das Fehlen der von der Schleimhaut auf gewisse toxische Reize hin erhöhten Kalkabsonderung, welche zur Bindung der Komponenten Bilirubin und Cholesterin notwendig vorhanden sein müssten.*

Der in dieser Arbeit beschriebene Fall bestätigt die Ergebnisse der Untersuchungen Bacmeisters.

Seine auf Grund dieser Versuche in vitro aufgestellten Thesen über die Ursachen der Gallensteinbildung finden durch vorliegenden Fall aus dem Leben ihre volle Bestätigung.

LITERATUR-VERZEICHNIS.

Aschoff, L. Bemerkungen zur pathologischen Anatomie der Cholelithiasis und Cholecystitis. Zentralblatt für allgemeine Pathologie und patholog. Anatomie. 1905. Bd. 16. No. 20.

Derselbe. Zur Frage der Cholesterinbildung in der Gallenblase. Münchner med. Wochenschr. 1906. No. 38. S. 1847.

Aschoff, L. und Bacmeister, A. Die Cholelithiasis. Jena 1909.

Aoyama, T. Experimenteller Beitrag zur Frage der Cholelithiasis. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. CXXXII. S. 235.

Bacmeister, A. Zur Genese der Gallensteine. Münchner medizin. Wochenschr. 1908. No. 17.

Derselbe. Entstehung der Gallensteine. Zieglers Beiträge zur patholog. Anatomie und allgem. Pathologie. 1908. Bd. 44. Nr. 3.

Derselbe. Der Ausfall des Cholesterins in der Galle und seine Bedeutung für die Pathogenese der Gallensteine. Münchner med. Wochenschr. 1908. No. 5—7.

Bâkes, I. Die Selbstzertrümmerung der Gallensteine. Wiener klin. Wochenschr. 1907. No. 10.

Baron, A. Beiträge zur Pathologie der Cholelithiasis. Versch. Beiträge zur klin. Chirurgie. Bd. 77, No. 2. S. 447.

Blank. Zur Kenntnis der Cholelithiasis. Münchner med. Wochenschr. 1910. No. 9.

Boas, L. Beiträge zur Kenntnis der Cholelithiasis. Münchner med. Wochenschr. 1902. No. 15.

Brauer. Über pathologische Veränderungen der Galle. Münchner med. Wochenschr. 1901. No. 25.

v. Buengner, O. Zur Anatomie und Pathologie der Gallenblase und des Pancreas. Zentralblatt für Chirurgie. 1902. No. 48.

Courvoisier. Kasuistisch-statistische Beiträge zur Pathologie und Chirurgie der Gallenwege. 1890.

Dietz (Bremen). Ein Fall von Cholelithiasis sine concremento. Zentralblatt für Chirurgie. 1911. No. 4. S. 118.

Delretz, L. Le traitement et la pathogénie de la lithiasis biliaire. Arch. génér. de Chir. VII. 8. 1913.

Ehret und Stolz. Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Cholelithiasis. Mitteil. aus den Grenzgebieten der Med. und Chir. 1900. Bd. 6. Heft 3. Bd. 7. Heft 2—3. Bd. 8. Heft 1, 2, 4, 5.

Ehrhard. Beiträge zur pathologischen Anatomie und Klinik des Gallensteinleidens. Archiv für klin. Chir. Bd. 83. Heft 4.

Eichholz, P. Experimentelle Untersuchungen über Epithelmetaplasie. Archiv für klin. Chirurgie. 1902. Bd. 65. S. 959.

Ewald, C. A. Erkrankungen der Gallenblase und Gallengänge mit besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehungen zu den Erkrankungen des Magens und der Därme. Moderne ärztl. Bibliothek. Berlin. Heft 9.

Exner und Heyrowski. Zur Pathogenese der Cholelithiasis. Archiv. für klin. Chirurgie. 1908. Bd. 86. Heft 3.

Dieselben. Pathogenese der Cholelithiasis. Wiener klin. Wochenschr. 1909. No. 7.

Fiedler. Über Gallensteine und Gallensteinkrankheit. Münchner med. Wochenschr. 1901. No. 43.

Fink, F. Bericht über weitere 50 operierte Gallensteinkranke. Wiener klin. Wochenschr. 1905. No. 48.

Derselbe. Bericht über 385 Gallensteinkranke. Wiener medizin. Wochenschr. 1906. Nr. 24—28.

Derselbe. 400 Gallensteinkranke des Jahres 1906. Med. Klinik 1908. S. 410.

Derselbe. Über 165 Gallensteinoperierte. Zentralblatt für Chirurgie. 1909. No. 47. S. 1628.

Derselbe. 266 Gallensteinoperationen. Prager med. Wochenschr. 1909. Nr. 49. S. 680.

Fleckseder. Cholesterinhaltiger Hydrops der Gallenblase. (Vortrag in der Klinik v. Neusser.) Wiener klin. Wochenschr. 1909. No. 28. S. 1017.

Gréard. Contribution à l'étude de la formation des calculs biliaires. Compt. Rend. de la Soc. de Biol. 1905. P. 348.

Haeberlein. Cholelithiasis. Chologenbehandlung. Operation. Korrespondenzbl. für schweizer. Ärzte. 1903. No. 13.

Haerting. Gallensteinerkrankungen. Münchner med. Wochenschr. 1911. No. 5. S. 277.

Keyenburg. Cholecystitis ohne Stein. Dissert. Bonn 1909.

Kruckenberg, H. Über Gallensteinkoliken ohne Gallensteine. Berliner klin. Wochenschr. 1903. No. 29.

Kuehner. Der gegenwärtige Stand der Lehre von Cholelithiasis. Med. Blätter. 1904. No. 7—11.

v. Kuester. Interessante exstirpierte Gallenblase. Demonstr. Allgem. med. Zentralzeitung. 1910. No. 10. S. 137.

Kunika, S. Die Entstehung der Gallensteine in ihrer klinischen Beziehung. v. Bruns Beiträge. 1912. Bd. 79. Heft 3. S. 597.

Kehr. Chirurgie der Gallenwege. Neue deutsche Chirurgie. v. Bruns. Bd. VIII.

Langenbuch, K. Chirurgie der Leber und Gallenblase. Deutsche chirurg. Lieferung. 45. 2. Hälfte. Stuttgart 1897.

Lichtwitz. Experimentelle Untersuchungen über die Bildung von Niederschlägen in der Galle. Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 92. Heft 1, 2.

Loewy und Glaser. Sind Gallensteine in der Galle löslich und lässt sich die Lösungsfähigkeit der Galle durch Medikamente steigern? Korrespondenzblatt für schweizer. Ärzte. 1908. No. 12.

Naunyn. Klinik der Cholelithiasis. Leipzig. 1892.

Derselbe. Seltene Vorkommnisse bei der Cholelithiasis. Münchner med. Wochenschr. 1900. No. 4.

Otton, K. Histologische Untersuchungen an exstirpierten Gallenblasen. v. Bruns Beiträge. 1906. Bd. 48. Heft 1.

Riedel. Gallensteinkrankheiten. 1892.

Derselbe. Die Pathogenese, Diagnose, und Behandiung des Gallensteinleidens. Jena. 1903. (Fischer.)

Derselbe. Über die Gallensteine. Berliner klin. Wochenschr. 1901. No. 1—3.

Derselbe. Über Cholecystitis und Cholangitis sine concremento. Mitt. a. d. Grenzgebieten d. Med. und Chir. Bd. 19. Heft 1. S. 1.

Derselbe. Neue Erfahrungen über Cholecystitis und Cholangitis sine concremento. Mitt. a. d. Grenzgebieten d. Med. und Chir. Bd. 20. Heft 2. S. 195.

Rimann, H. Beiträge zur Chirurgie und Pathologie der Cholelithiasis. v. Bruns Beiträge. Bd. 60. S. 535.

Rovsing, Th. Studien über die Pathogenese der Gallensteine. Hospitalstidende. Jahrg. 58. Nr. 11. 1915. (Referat: Zentralblatt für Chir. 1915. S. 591).

Rumpel. Gallensteinbildung. (Vortrag) Deutsche med. Wochenschr. 1897. No. 10.

Samter. Über seltene Komplikationen bei Cholelithiasis. Med. Klinik. 1910. S. 1486.

Schiff, J. Über die Drüsen in der Gallenblase und ihre pathologische Bedeutung bei der Cholelithiasis und primären Carcinom der Gallenblase. Inaug.-Dissert. Freiburg. 1898.

Schmidt. Cholelithiasis mit seltenen Komplikationen. Mediz. Korrespondenzbl. des württemberg. ärztlichen Landesverein. 1906. 20. Sept.

Schott, A. Über Dauerheilungen nach Gallensteinoperationen. v. Bruns Beiträge. 1903. Bd. 39. Heft 2.

Steiner. Vier Fälle von sogenannter weisser Galle. Wiener klin. Wochenschr. 1914. No. 27.

Solieri. Über ein pathogenetisches Moment der Gallensteinkolik bei einigen Formen der Cholecystitis ohne Steine. Deutsche med. Wochenschr. 1911. No. 25.

Thudichum. Über den chem. Prozess der Gallensteinkrankheit beim Menschen und bei Tieren. Virchow Archiv. 1899. Bd. 156. Heft 2.

Tigerstedt, R. Lehrbuch der Physiologie. Bd. I. 8. Aufl. S. 108.

Umber, F. Differential-Diagnose und Komplikationen der Cholelithiasis. Med. Klinik. 1912. S. 1055.

Meinem hochverehrten Lehrer und Chef, Herrn Dr. med. TH. VOECKLER, Spezialarzt für Chirurgie in Halle a. S., spreche ich hiermit meinen herzlichsten Dank aus für die mir liebenswürdig gewährte Überlassung dieses interessanten Falles und des Materials desselben zu der Ausführung dieser Arbeit.

Auch Herrn Prof. Dr. med. J. HOTZ, Professor der Chirurgie an der medizinischen Fakultät der Universität Basel, danke ich bestens für seine mir bei der Korrektur dieser Arbeit freundlichst geliehene Unterstützung und erteilten Ratschläge.